

URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

P o t r d i l o

C e r t i f i c a t e

Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino potrjuje, da je priloženi dokument istoveten z izvirnikom patentne prijave, kot sledi:

Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:

(22) Datum prijave (*Application Date*):

26.6.2003 (26.jun.2003)

(21) Številka prijave (*Application No.*):

P-200300157

(54) Naziv (*Title*):

Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

Za izdajo tega potrdila je bila plačana taksa v višini 255,00 SIT po prvi alineji tarifne številke 4 taksne tarife Zakona o upravnih taksah (Uradni list RS, št. 8/00 in nadaljnji).

Ljubljana, 19.1.2005



Janez Kukec-Mezek
podsekretar



ZAHTEVA ZA PODELITEV PATENTA

1. Naslov za obveščanje:

Lek farmacevtska družba, d.d.

Sektor intelektualna lastnina

Verovškova 57, SI – 1526 Ljubljana, Slovenija

tel.: 580 20 05

faks: 568 21 23

šifra: pš/ 573

Potrdilo o prejemu prijave (izpolni urad)

Datum vložitve prijave: 26. 6. 2003

Številka prijave: P- 200300157

Žig urada in podpis:

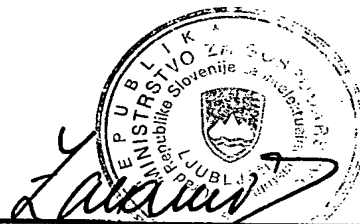
2. Prijavitelj (priimek, ime in naslov, za pravne osebe firma in sedež):

Lek farmacevtska družba, d.d.

Verovškova 57

SI - 1526 Ljubljana

Slovenija



3. Zastopnik:

Registrska številka:

4. Izumitelj (priimek, ime in naslov):

Ljubo Antončič, Podmiljščakova 43 SI-1000 Ljubljana

5. Naziv izuma:

Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

6. Podatki o zahtevani prednostni pravici in podlagi zanjo:

7. Dodatne zahteve:


- ☐ prijava je za patent s skrajšanim trajanjem
- ☐ predhodna objava patenta po preteku _____ mesecev
- ☐ prijava je izločena iz prijave številka:

8. Izjava:

- ☐ izjava o skupnem predstavniku:

9. Priloge:

- ☒ opis izuma, ki ima 6 strani
- ☒ patentni zahtevki (zahtevki), ki ima(jo) 1 strani; število zahtevkov: 8
- ☒ skice (če so zaradi opisa izuma potrebne); število listov: 2
- ☒ povzetek
- ☐ potrdilo o plačilu prijave pristojbine
- ☐ potrdilo o deponiranju biološkega materiala, če gre za izum, ki ga ni mogoče drugače opisati
- ☐ pooblastilo zastopniku
- ☐ splošno pooblastilo zastopniku je deponirano pri uradu pod št.: _____
- ☐ potrdilo o razstavi prednostni pravici
- ☐ podatki o drugih prijaviteljih
- ☐ podatki o drugih izumiteljih
- ☐ prikaz zaporedja nukleotidov ali aminokislin v opisu
- ☐ prijava je bila predhodno posredovana po faksu ali v elektronski obliki
- ☐ _____

	
REPUBLIKA SLOVENIJA MINISTRSTVO ZA GOSPODARSTVO URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELKTUALNO LASTNINO	
Priimek in ime ter podpis prijavitelja (zastopnik)	
Prejeto dne: 26-06-2003	Oseba oddaja: <input type="checkbox"/>
Podpis: _____	Oddano priporočeno dne: _____

Verovškova 57
1526 LjubljanaTelefon: 01/580 21 11
Telefaks: 01/568 35 17**Sektor intelektualna
lastnina**Telefon: 01/534 89 63
01/580 20 05
Telefaks: 01/568 21 23Urad RS za intelektualno lastnino
Kotnikova 6, 1000 Ljubljana

L6-6-2003

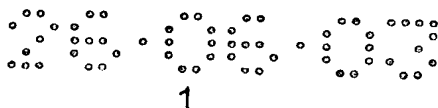
Naš znak: PS/573

Vaš znak:

*Priloga k zahtevi za podelitev patenta*Podatki o drugih izumiteljih patenta:
Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

Peter Svete, Gradišnikova 14, SI 1353 Borovnica

Zoran Ham, Trg Franca Fakina 7, 1420 Trbovlje



Prprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

Področje tehnike, v katero spada izum

(IPC⁷ C 07 D 403/10, A 61 K 9/19)

Pričujoči izum spada v področje kemije heterocikličnih spojin in farmacevtske industrije ter se nanaša na novo kristalno obliko farmacevtsko uporabne kristalinične kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola in nov način njene priprave.

Tehnični problem

2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol z generičnim imenom losartan deluje na zadnjo stopnjo kaskadnega sistema renin-angiotenzin in sicer tako, da se veže na receptor za angiotenzin II. Izkoriščajoč ta biokemijski učinek se v splošnem uporablja kot učinkovito antihipertenzivno sredstvo v obliki kalijeve soli (od tu naprej losartan kalij). V farmacevtskih pripravkih je pogosto kombiniran z diuretiki.

Obstaja potreba po losartanu oziroma njegovi soli visoke čistoče v takšni obliki, da se jo enostavno vgradi v farmacevtsko formulacijo, ki zagotovi visoko biološko razpoložljivost. Za vgradnjo v farmacevtsko obliko morajo imeti učinkovine določene želene fizikalno-kemijske lastnosti, poleg visoke čistosti zahtevamo primerno stabilnost, nehigroskopskost, ustrezno topnost in kompatibilnost z pomožnimi snovmi.

Stanje tehnike

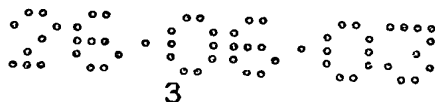
Substituirani imidazoli z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem regulacije krvnega pritiska, med katere spada tudi losartan, so bili razkriti v patentih EP 253310 in US 5138069.

Znano je, da obstaja losartan kalij v večih polimorfnih oblikah [K. Raghavan et al., Pharm. Res., 1993, 103 900-904; L. S. Wu et al., Pharm. Res., 1993, 10, 1793-1795]. Avtorji patenta US 5608075 navajajo, da polimorfna oblika I, ki je karakterizirana z DSC endotermo pri 229.5 °C pri segrevanju prehaja v polimorfno obliko II, ki je karakterizirana z endotermnim maksimumom taljenja pri 273.2°. Oblika I je stabilna na sobni temperaturi, medtem ko je oblika II stabilna pri višjih temperaturah. Zardai tega se oblika II pri normalnih pogojih rokovanja postopoma pretvarja v termodinamsko stabilnejšo obliko I.

SI 200300145 podaja losartan kalij v polimorfni obliki z vezano vodo, (pri čemer je bilo vode od 7 do 12 masnih odstotkov), poimenovani oblika III. V patentu je navedeno, da je bila oblika III izolirana v obliki s tremi vezanimi molekulami vode na molekulo losartan kalija, pri segrevanju pa je nastala tudi polimorfna oblika z dvema vezanima molekulama vode na molekulo losartan kalija. Fizikalne analize te oblike so pokazale da gre za polimorfno obliko v obliki dihidrata torej z dvema kristalno vezanima molekulama vode na molekulo losartan kalija. Podobno snov so uspeli pripraviti avtorji patentne prijave WO 03048135, ki so pripravili polimorfno obliko z vezano med 12 % in 16 % vode (masni odstotki). Navedena patentna prijava podaja tudi nadaljnji dve polimorfni obliki losartana karakterizirani z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovem difraktogramu za obliko, ki so jo poimenovali Form IV okoli 2 θ : 4.3, 15.6 in 23.4° ter nadaljnjo polimorfno obliko, ki so jo poimenovali Form V, karakterizirano z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovem difraktogramu okoli 2 θ : 6.4, 12.2, 20.7, 21.5 in 22.5°.

Ravno tako je iz patenta SI 200300025 znano, da se da pripraviti alkalijske ali zemljoalkalijske soli losartana v obliki finega amorfnega prahu z liofilizacijo vodne raztopine alkalijske ali zemljoalkalijske soli losartana ali enake glede na SI 200200145 z odparevanjem.

Znano je da zgolj določena oblika polimorfa ne zagotavlja nujno primernih fizikalno-kemijskih lastnosti. V US 5859258 so kristalizirali losartan polimorfne oblike I iz zmesi *i*-propanola in 2.4 – 2.6% vode. Ugotovili so, da lahko



nekontrolirana kristalizacija privede do tvorbe velikih trodimenzionalnih skupkov, ki so neprimerni za vgradnjo v farmacevtsko obliko, v smislu izuma pa navajajo zelo strogo kontroliran proces, v katerem je treba izpolniti kar 14 različnih pogojev, da zagotovijo primerno obliko delcev za farmacevtsko uporabo.

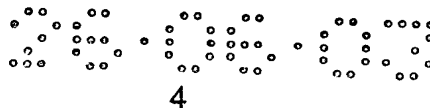
Iz stanja tehnike je razvidno, da je bistven element priprave kristalnih oblik losartan kalija z vezano vodo prisotnost vode v kombinaciji z ustreznim topilom v primernem razmerju ali prisotnost vode v obliki atmosferske vlage. Kristalna oblika z okoli 7 do okoli 12 % vode je bila izolirana iz kombinacije topil in vode ali z izpostavitvijo amorfne substance atmosferski vlagi, kristalna oblika z od 12 do 16 % vode pa je bila pripravljena zgolj z izpostavitvijo amorfne losartan kalija ali losartan kalija oblike I z relativno dolgo izpostavitvijo kontrolirani zračni vlagi nad 80% relativen vlažnosti.

Za razliko od US 5859258, kjer so kristalizirali losartan kalij oblike I iz kombinacije alkohola in vode se da glede na WO 03048135 pripraviti polimorfno obliko Form IV z raztapljanjem losartan kalija v topilu z vreliščem pod 135 °C ter dodatkom diklorometana, pri čemer se tvori suspenzija, ter polimorfno obliko Form V z raztapljanjem losartan kalija v topilu z vreliščem pod 135 °C ter dodatkom heksana. Za oba postopka kot najprimernejše topilo patentna prijava navaja C₁ do C₆ alkohole, ter v primerih navaja zgolj etanol.

Opis slik

Slika 1: rentgenski praškovi difraktogram polimorfne oblike X kalijeve soli losartana.

Slika 2: DSC diagram polimorfne oblike losartan kalija dobljene po postopku opisanem v Poskusu 4.



Opis rešitve tehničnega problema z izvedbenimi primeri

Predmet našega izuma je popolnoma nova kristalna oblika losartan kalija.

Glede na postopek opisan v WO 03048135, ki uči tvorbo Forma V iz topilnega sistema vsebujočega enega od C_1 C_6 alkoholov in heksan, bi pričakovali, da bi tudi iz topilnega sistema metanol – heksan izolirali polimorfno obliko z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 2θ okoli 6.4, 12.2, 20.7, 21.5 in 22.5°.

Presenetljivo pa se je izkazalo, da če kalijevo sol losartana oblike I raztopimo v metanolu in dobljeno raztopino skoncentriramo do goste steklaste mase, jo med mešanjem zlijemo v heksan ter dobljeno oborino filtriramo in previdno sušimo dobimo povsem novo polimorfno obliko z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 2θ okoli 6.9, 13.8, 20.6, 24.0, 24.8, 28.7 in 29.2°.

Zanimivo je ista kristalna oblika nastane skupaj z že znano polimorfno obliko I če smo losartan kalij oblike I raztopili v zmesi metanola in vode ter dobljeno raztopino skoncentrirali in jo med mešanjem pri sobni temperaturi zlili v diisopropileter.

Kristalno obliko kalijeve soli losartana karakterizirano z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 2θ okoli 6.9, 13.8, 20.6, 24.0, 24.8, 28.7 in 29.2° smo poimenovali polimorfna oblika X. Glede na način izolacije so predmet izuma tudi solvati polimorfne oblike X losartan kalija.

Predmet predloženega izuma so tudi farmacevtski pripravki, ki vsebujejo polimorfno obliko X losartan kalija ali solvate polimorfne oblike X losartan kalija. Primerna dnevna doza vsebuje 1 do 500 mg polimorfne oblike X losartan kalija ter lahko vsebuje druge primerne učinkovine na primer diuretik.

Farmacevtski pripravek je lahko v obliki primerni za peroralno oziroma parenteralno uporabo in je indiciran na primer za zdravljenje hipertenzije, farmacevtski pripravek, ki je predmet tega izuma je lahko tako na primer v obliki

tablet, kapsul, pelet, granul in supozitorijev. Trdne farmacevtske oblike so lahko obložene, na primer z namenom povečanja peletibilnosti ali uravnavanja razpadnosti oziroma absorpcije.

V skladu s predmetom našega izuma se da pripraviti filmsko obložene tablete po postopku direktne suhe zmesi ali po postopku mokre granulacije ali s katerimkoli primernim postopkom znanim v farmaciji.

Eksperimentalni del

Rentgenska praškovna analiza (XRD)

V uporabili smo aparaturo Philips PW1710 z refleksijsko tehniko pri pogojih: $\text{CuK}\alpha$ radiacija, območje od 2° do $37^\circ 2\theta$, korak $0.04^\circ 2\theta$, integracijski čas 1 sekunda).

Tipičen difraktogram polimorfne oblike X losartan kalija je prikazan na priloženi Sliki 1.

Diferencialna termična analiza (DSC)

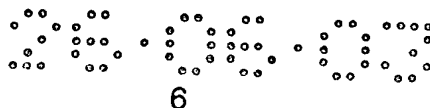
DSC termogram vzorca izoliranega po postopku opisanem v Poskusu 4 je prikazan na Sliki 2. Pri ponovnem snemanju sušenega vzorca smo dobili bistveno enak DSC termogram.

V naslednjih izvedbenih primerih, ki pojasnjujejo, vendar v ničemer ne omejujejo našega izuma, podajamo nam znane najboljše načine priprave nove farmacevtsko uporabne polimorfne oblike losartana v skladu s predloženim izumom.

Poskus 1

(priprava amorfne kalijeve soli losartana)

29.3 g čiščenega losartana suspendiramo v 293 ml vode. Pri sobni temperaturi naravnamo pH na 9.3 z 10% vodno raztopino kalijevega hidroksida. Reakcijska



zmes se zbistri. Raztopino filtriramo in liofiliziramo. Dobimo bel, popolnoma amorfen produkt losartan kalij v količini 31.8 g.

Poskus 2

10 g kalijeve soli losartana oblike I raztopimo v zmesi 200 ml metanola in 1.2 ml vode. Dobljeno raztopino skoncentriramo na volumen 13 ml in jo med mešanjem pri sobni temperaturi zlijemo v 500 ml dietiletra. Dobljeno oborino mešamo pri sobni temperaturi 1 uro ter jo filtriramo. Sušimo pri temperaturi 45 °C v vakuumu. Dobitek 9.3 g.

Poskus 3

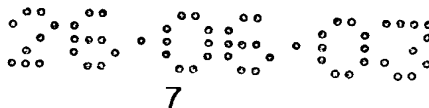
(priprava kalijeve soli losartana vsebujoče polimorfno obliko X)

10 g kalijeve soli losartana oblike I raztopimo v zmesi 200 ml metanola in 1.2 ml vode. Dobljeno raztopino skoncentriramo na volumen 35 ml in jo med mešanjem pri sobni temperaturi zlijemo v 500 ml diisopropiletra. Dobljeno oborino mešamo pri sobni temperaturi 1 uro ter jo filtriramo in posušimo. Dobitek 9.93 g.

Poskus 4

(priprava polimorfne oblike X kalijeve soli losartana)

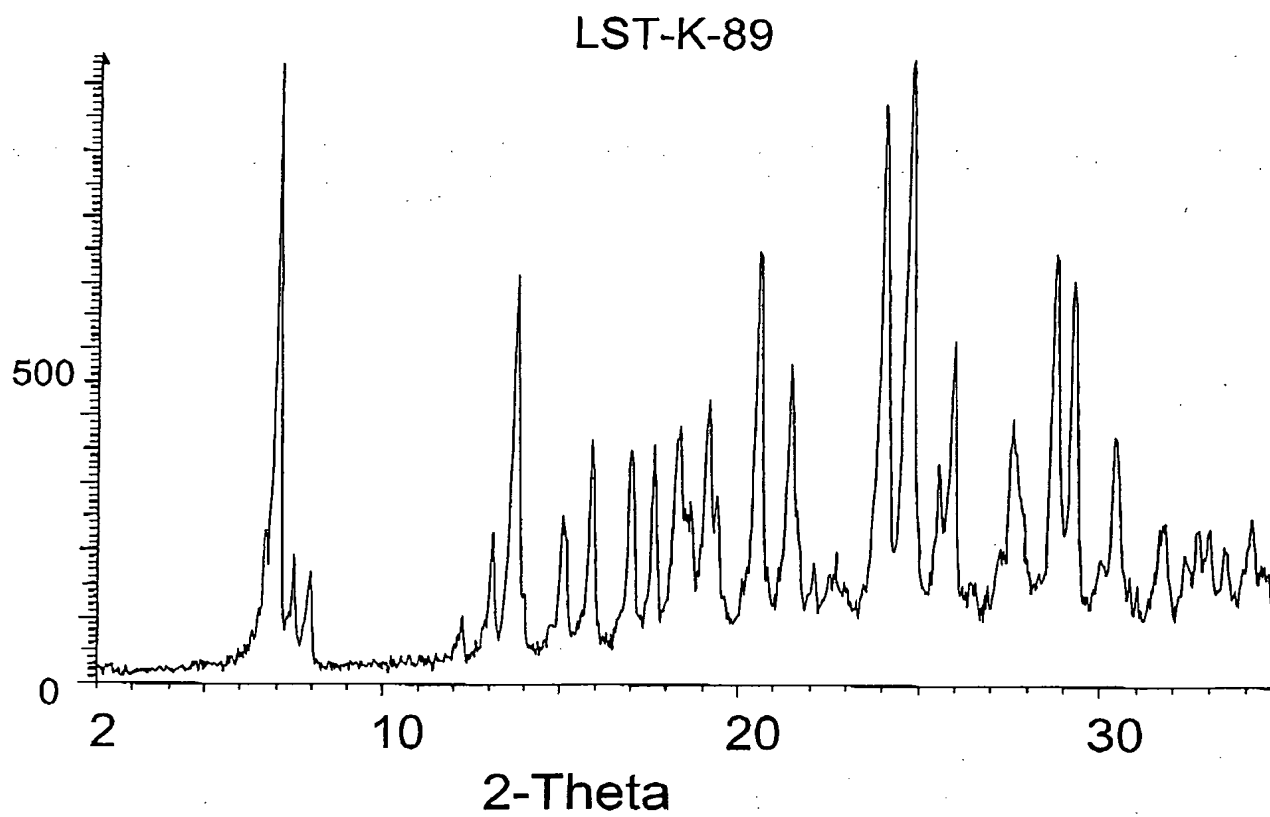
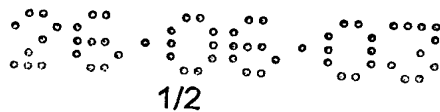
1 g kalijeve soli losartana oblike I raztopimo v 20 ml metanola. Dobljeno raztopino skoncentriramo do goste, steklaste mase in jo med mešanjem pri sobni temperaturi zlijemo v 100 ml n-heksana. Dobljeno oborino mešamo pri sobni temperaturi 1 uro ter filtriramo. Previdno posušimo. Dobitek 0.92 g.



Patentni zahtevki

1. Polimorfna oblika X kalijeve soli losartana označena s tem, da obstaja v kristalni obliki in ima njen rentgenski praškovni difraktogram uklone pri 2θ okoli 6.9, 13.8, 20.6, 24.0, 24.8, 28.7 in 29.2° .
2. Polimorfna oblika X kalijeve soli losartana po zahtevku 1, označena s tem, da ima rentgenski praškovni difraktogram v bistvu, kot je prikazan na Sliki 1.
3. Polimorfna oblika X kalijeve soli losartana po zahtevku 1, označena s tem, da obstaja v kristalni obliki v obliki solvata.
4. Postopek priprave polimorfne oblike X kalijeve soli losartana in njenih solvatov označen z izolacijo iz zmesi metanola in heksana.
5. Postopek v skladu z zahtevkom 4 označen s tem, da vsebuje naslednje korake:
 - a) da se pripravi metanolna raztopina kalijeve soli losartana,
 - b) da se dobljena raztopina skoncentrira,
 - c) da se dobljena koncentrirana raztopina zmeša z heksanom,
 - d) da se izolira polimorfna oblika X losartan kalija.
6. Farmacevtski pripravek, ki vsebuje kot aktivno učinkovino polimorfno obliko X kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola ali njene solvate.
7. Uporaba polimorfne oblike X kalijeve soli losartana za pripravo zdravila.
8. Uporaba polimorfne oblike X kalijeve soli losartana po zahtevku 7 za pripravo zdravila za zdravljenje hipertenzije.

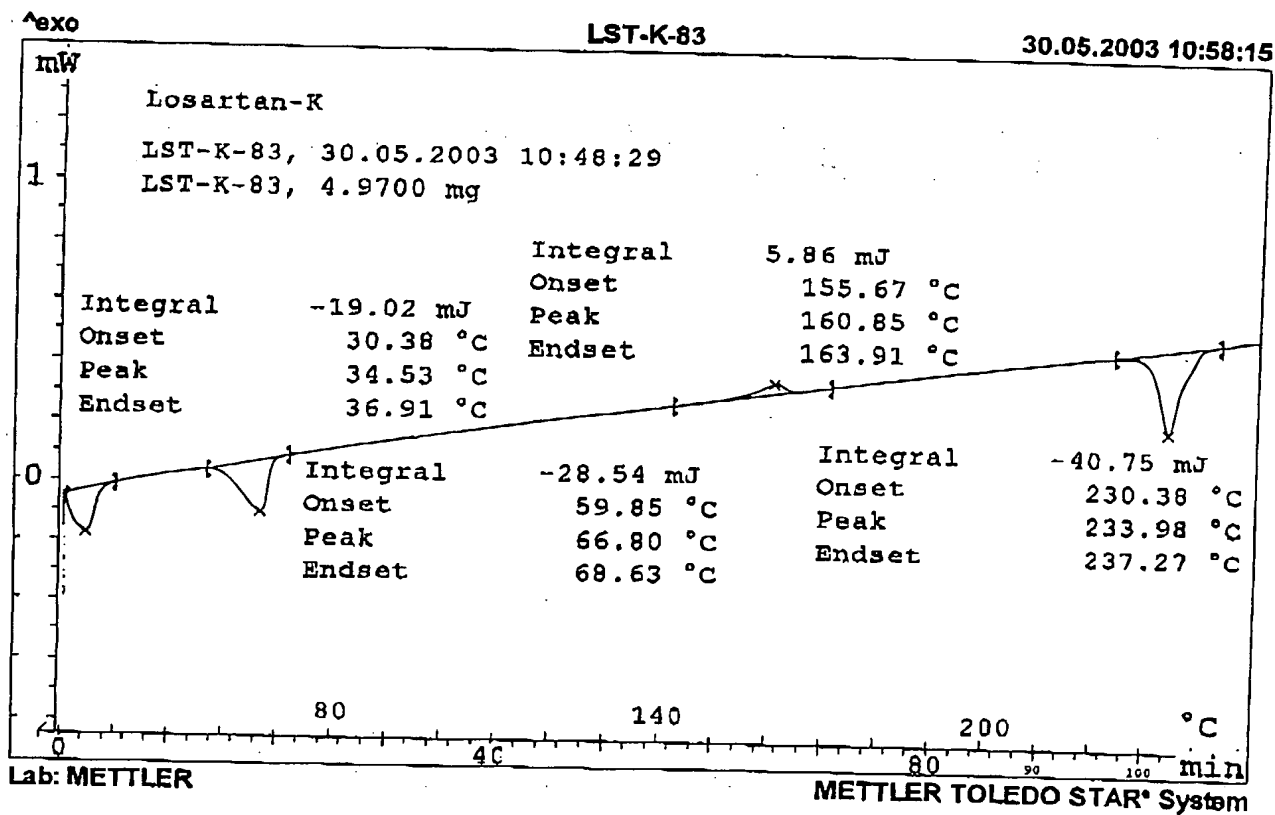
Lek farmacevtska družba d.d.



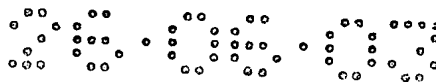
Slika 1

2000-00-00

2/2



Slika 2



Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

Izveček

Nova kristalna oblika farmacevtsko uporabne kristalinične soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola označena z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 2θ okoli 6.9, 13.8, 20.6, 24.0, 24.8, 28.7 in 29.2° je bila pripravljena iz znanih polimorfnih oblik iz kombinacije topil, ki vsebujejo metanol.

REPUBLIC OF SLOVENIA
Ministry of Economic Affairs

SLOVENIAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

Certificate

Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:

(22) Application Date:

26 June 2003

(21) Application No.:

P-200300157

(54) Title:

Preparation of tetrazole derivatives in novel crystal form

For issuing of said document the stamp at the amount of 255.00 SIT paid according to first paragraph, no. 4 of the stamp tax of the Law Act governing the stamps (The Official Gazette of RS, No. 8/00 and further).

Ljubljana, 19 January 2005

Janez Kukec-Mezek
Vice Secretary

L.S.
Republic of Slovenia
Ministry of Economic Affairs
Slovenian Intellectual Property Office
Ljubljana

Kotnikova 6, 1001 Ljubljana, POB 206, telephone: 01/478 3100, fax: 01/478 3111

REQUEST FOR A PATENT GRANT	
1. Address for correspondence: LEK Pharmaceuticals d.d. Intellectual Property Department Verovškova 57, SI – 1526 Ljubljana, Slovenia Telephone: 580 20 05 Fax: 568 2123 code: pš/573	Acknowledgement of the application <i>(for official use only)</i> Date of application receipt: 26 June 2003 Application number: P-200300157
2. Applicant (Family name followed by given name and address; for a legal entity, full official designation) Lek Pharmaceuticals d.d. Verovškova 57 SI - 1526 Ljubljana Slovenia	Stamp and signature:
3. Representative:	Registration No.:
4. Inventor (Family name followed by given name and address): Ljubo Antončič, Podmiljščakova 43, SI-1000 Ljubljana	
5. Title of invention: Preparation of tetrazole derivatives in a novel crystal form	
6. Claimed priority right:	
7. Additional requests: <input type="checkbox"/> application for a shortened duration patent <input type="checkbox"/> preliminary publication after the expiry of ____ months <input type="checkbox"/> application is divided from the application no.: ____	
8. Statements: <input type="checkbox"/> statement of common representative	

9. Enclosures:

- x Description of the invention, having 6 pages
- x Patent claim (claims), having 1 pages; number of claims: 8
- x Schemes (if required for patent description); number of sheets: 2
- x Abstract
- ☐ Voucher for the settlement of fees
- ☐ Declaration of depositing the biological material if it is an invention which cannot be described
- ☐ Authorisation to the representative
- ☐ General authorisation to the representative is deposited in the office under no.
- ☐ Declaration on priority right
- ☐ Information about additional applicants
- x Information about additional inventors
- ☐ Presentation of nucleotide or amino acid sequence in the description
- ☐ Application was previously faxed or mailed in electronic form
- ☐ _____

A. Košak

Applicant's (representative's) family name
followed by given name and signature,